

VU Research Portal

Het effect van Xanthinol Nicotinaat en Nicotinezuur op geheugenprocessen bij verschillende leeftijdscategorieën

Loriaux, S.M.; Deijen, J.B.; Orlebeke, J.F.; de Swart, J.H.

1984

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Loriaux, S. M., Deijen, J. B., Orlebeke, J. F., & de Swart, J. H. (1984). *Het effect van Xanthinol Nicotinaat en Nicotinezuur op geheugenprocessen bij verschillende leeftijdscategorieën*. Vrije Universiteit.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

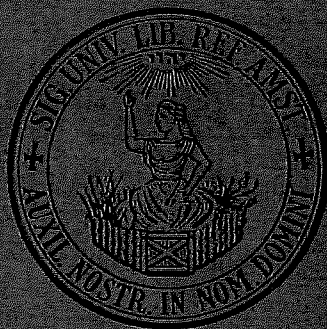
If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

VRIJE UNIVERSITEIT
AMSTERDAM

Het Effect van Xanthinol nicotinaat
en
Nicotinezuur op Geheugenprocessen
bij verschillende Leeftijdscategorieën



SUBFAKULTEIT PSYCHOLOGIE
VAKGROEP FUNKTIELEER EN METHODENLEER
DE BOELELAAN 1115 1081 HV AMSTERDAM-BTV.

Het Effect van Xanthinol nicotinaat
en
Nicotinezuur op Geheugenprocessen
bij verschillende Leeftijdscategorieën

Drs. S.M. Loriaux en Drs. J.B. Deijen
Prof.dr. J.F. Orlebeke
Dr. J.H. De Swart

Dit onderzoek werd uitgevoerd met subsidie van Beecham Farma B.V.
De firma Bencard verstrekke de medicatie.
Vrije Universiteit, subfac. Psychologie, Functie-en Methodenleer.
Amsterdam, juni 1984.

Inhoud:

INLEIDING	1
METHODE	5
- Proefpersonen	5
- Materiaal	7
- Procedure	8
- Medicatie	9
- Apparatuur	10
RESULTATEN	11
DISCUSSIE	19

REFERENTIES

BIJLAGEN

1. Geheugenmodel Shiffrin en Atkinson
2. Inhoud medische keuring
3. Testbatterij
4. Faktoranalyses
5. Overzicht significanties
6. Multivariate Covariantie Analyses
7. Sternberg paradigma
8. Fysiologie van het geheugen
9. LTM model voor structurele verandering.

INLEIDING

Xanthinol nicotinaat is een samengesteld vitaminepreparaat, dat na resorptie in het lichaam dissocieert in xanthinol (kation) en nicotinezuur (anion).

Xanthinol, een theophylline derivaat, is een op zichzelf onwerkzame stof, maar heeft -als base- wel een sterke buffercapaciteit in het bloed.

Nicotinezuur behoort tot de vitamine-B groep, en is het werkzame bestand - deel van xanthinol nicotinaat.

Afgezien van de vetklarende en cholesterol verlagende werking van xanthinol nicotinaat (1), wordt deze stof nog altijd, niet geheel terecht, geasso - cieerd met een vasodilaterende werking. Het vaatverwijdend effect beperkt zich echter tot de direct onder de huid gelegen bloedvaten in het zoge - naamde blush-area (hoofd, hals, nek). Op centraal niveau heeft nicotine - zuur geen enkel vasodilatatoir effect (2).

De werkzaamheid van xanthinol nicotinaat schuilt veeleer in effect van het preparaat op de celstofwisseling.

Deze veronderstelling sluit aan bij de rol van nicotinezuur in de ademhalings - keten van de cel: grondstof voor de aanmaak van de pyridine nucleotiden NAD en NADP, essentiële coënzymen voor de in de citroenzuurcyclus plaatsvindende dehydrogenatie, is nicotinezuur (-amide).

Nicotinezuur kan echter niet vrij de celwand passeren, het vergt actieve diffusie. Door de aanwezigheid van het positief geladen xanthinol ion nu, wat waarschijnlijk bij de diffusie een carrier functie vervult, wordt de passage en de werkzaamheid van nicotinezuur aanmerkelijk verhoogd (3, 4, 5).

De werking van xanthinol nicotinaat ontvouwt zich daarbij niet selectief: in principe zouden alle celtypen, die qua energievoorziening afhankelijk zijn van de verbranding van glucose door oxydatie, hierdoor in positieve zin be - invloed worden.

Met name echter de invloed op de erythrocyten (a), de invloed op de passage van glucose en zuurstof door de bloed-hersens barrière en op de intracellu - laire stofwisseling (b), en de invloed op slecht genezend, gedegenereerd weefsel (c) werd uitvoerig onderzocht.

ad a Xanthinol nicotinaat blijkt het ATP-gehalte van de menselijke erythro - cyt sterk te verhogen, en de elasticiteit (vervormbaarheid) van deze

cel te verbeteren.

Hierdoor wordt niet alleen de penetratie in zeer nauwe capillairen vergemakkelijkt, maar tevens de O_2 -afgifte in deze gebieden door een verhoogde partiële O_2 -druk in het arteriële bloed (6, 7, 8).

ad b In dierexperimenteel onderzoek werd verband gevonden tussen xanthinol nicotinaat en een verhoogd metabolisme van de hersencel.

In vergelijking met contrôle groepen (met nicotinezuur behandelde ratten en onbehandelde ratten), werd bij met xanthinol nicotinaat behandelde ratten significant meer diffusie aangetoond van gelabeld glucose in het hersenweefsel van deze dieren.

Deze verhoogde concentratie glucose bleek bij de experimentele groep voorts te resulteren in een verhoogd celmetabolisme en een verhoogde energiepotaiaal: zowel de NADH concentratie als de hoeveelheid ATP in de hersencel waren voor de experimentele groep significant hoger. Hierbij dient opgemerkt te worden, dat het feit dat de gereduceerde vorm van NAD (i.e. NADH) significant hoger lag bij een gelijkblijvende concentratie NAD^+ , wijst op een hernieuwde synthese van NAD^+ en op een verhoogd glucose metabolisme (4).

ad c Zeer goede therapieresultaten zijn gemeld bij de behandeling van ulcera en decubitus, welke met conventionele methoden niet of zeer slecht te genezen waren, met xanthinol nicotinaat via iontoforese. Hierbij wordt het middel lokaal op het te behandelen huidoppervlak aangebracht, terwijl een zwakke elektrische stroom door dit gebied het ionentransport in gang zet.

Het gedegenerende weefsel blijkt zich bij deze behandeling opmerkelijk snel van binnenuit te herstellen (9, 10, 11).

Hoewel bovenstaande resultaten gedeeltelijk gebaseerd zijn op in-vitro studies en dierexperimenteel onderzoek, wijzen zij sterk in de richting van verbeterde passage van glucose en zuurstof door xanthinol nicotinaat, en voorts, dat dit verhoogde aanbod resulteert in een verbeterd celmetabolisme en een verhoogde energiepotaiaal.

Met betrekking tot de klinische waarde van xanthinol nicotinaat, is voor - namelijk binnen de geriatrie onderzoek verricht naar de invloed van dit preparaat op de gevolgen van cerebrale insufficiëntie bij oudere patiënten (12, 13, 14, 15, 16).

De met veroudering geassocieerde vermindering van de doorbloeding van cerebraal weefsel, en verlaging van celmetabolisme, maken een middel als xanthinol nicotinaat met reden interessant voor dit indicatiegebied.

De tot nu toe uitgevoerde klinische studies hebben echter veelal gebruik gemaakt van zogenaamde subjectieve observaties en beoordelingsschalen ter vaststelling van eventuele therapieresultaten na behandeling met xanthinol nicotinaat.

Bovendien hebben zij zonder uitzondering betrekking op uitsluitend oudere patiënten, lijdende aan cerebrale insufficiëntie, waardoor een "normaal" verouderingsproces -zonder pathologische verschijnselen- buiten beschouwing blijft.

In een eerste poging om deze lacune aan te vullen, werd een pilot studie uitgevoerd op 80 gezonde vrijwilligers, met een gemiddelde leeftijd van 82 jaar (17).

De effecten van behandelingen met xanthinol nicotinaat, nicotinezuur en placebo werden op een breed scala van mentale taken vergeleken.

De met xanthinol nicotinaat behandelde groep bleek vooruitgang te vertonen op zogenaamde lang-geheugen taken, de nicotinezuur groep scoorde op zogenaamde kort-geheugen taken hoger dan de placebo groep.

Er werd tussen de drie behandelingsgroepen noch verschil gevonden op visuele informatieverwerking (Critical Flicker Frequency), noch op motorische vaardigheid (enkelvoudige reaktietijden), noch op de algemene psychische en fysieke constitutie van de proefpersonen.

De proefgroep bleek, op grond van kwalitatieve analyse van de scores op de geheugentesten, aan "normale" veroudering onderhevig, en was in dit opzicht geenszins vergelijkbaar met patiënten lijdende aan pathologische veroudering van de hersenen (18).

Op grond van het resultaat van deze pilot studie, en het inzicht dat hier - mee was verkregen in een aantal onderzoekstechnische problemen (optimale onderzoeksduur en testmethodieken, schatting van compliance, samenstelling van de proefgroep, etc.), werd besloten tot het hierna beschreven onder - zoek.

Doel hiervan was op een gecontrôleerde wijze (laboratorium situatie) een experimenteel onderzoek uit te voeren naar het effect van xanthinol nico - tinaat en nicotinezuur op geheugenprocessen bij verschillende leeftijds - groepen van gezonde vrijwilligers.

De vraagstellingen kunnen als volgt nader geformuleerd worden:

- heeft xanthinol nicotinaat en/of nicotinezuur effect op het functioneren van het geheugen, en zo ja, op welk stadium van het geheugenproces?
- is er een differentieel effect op het geheugen aan te tonen voor xanthi - nol nicotinaat en nicotinezuur?
- bij welke leeftijdsgroep zijn er effecten voor xanthinol nicotinaat en nicotinezuur waar te nemen?

Ten einde het effect op de verschillende schakels in het geheugenproces te onderzoeken, is uitgegaan van het model van Shiffrin en Atkinson (19, 20).

Dit model omvat de volgende drie hoofdstadia in het geheugen:

sensorisch geheugen (Sensory Register), kort-geheugen (Short Term Memory) en lang-geheugen (Long Term Memory).

Een uitvoerige beschrijving van deze drie onderdelen, en de wijze waarop deze zich onderling verhouden, is ondergebracht in bijlage 1.

De testbatterij is zodanig samengesteld, dat de mogelijke invloed van de te onderzoeken middelen op elk van de structuren binnen dit geheugenmodel gemeten kan worden.

METHODE

Proefpersonen:

De proefgroep bestond uit gezonde vrijwilligers met een leeftijd tussen de 35 en 45 jaar, tussen de 55 en 65 jaar en tussen de 75 en 85 jaar.

Het uiteindelijk aantal proefpersonen, waarvan de gegevens geanalyseerd zijn, is 96:

- 43 proefpersonen in groep A (35 - 45 jr)
- 30 proefpersonen in groep B (55 - 65 jr)
- 23 proefpersonen in groep C (75 - 85 jr).

De gemiddelde leeftijd van groep A bedroeg 40 jaar, van groep B 58 jaar, en van groep C 82 jaar.

Groep A en B waren grotendeels samengesteld uit personeelsleden uit alle geledingen van de Vrije Universiteit te Amsterdam, welke hadden gereageerd op een schriftelijke oproep. Groep B werd enigszins uitgebreid met geïnteresseerde mensen van buiten de Universiteit.

Kandidaat-deelnemers van groep A en groep B werden allen medisch gekeurd door de Bedrijfsgeneeskundige dienst van de Vrije Universiteit (zie bijl.2). Alleen goedgekeurde proefpersonen werden in het onderzoek opgenomen.

Groep C bestond uit bewoners van een service-flat (flats met verzorging en zgn. aanleunflats), die zich vrijwillig voor dit onderzoek aanmeldden na een schriftelijke uitnodiging hiertoe.

Kandidaat-deelnemers uit groep C werden tot de proefgroep toegelaten, indien:

- toestemming werd verkregen van de directie en medisch adviseur van het te huis,
- van het verzorgend personeel voldoende medewerking verwacht kon worden,
- na overleg met de huisarts bleek, dat deelname medisch verantwoord was,
- proefpersonen zodanig geïnformeerd waren over de bedoeling van het onderzoek, dat keuze tot deelname bewust genomen kon worden.

Als uitsluitingscriteria voor deelname aan het onderzoek golden:

- ernstige vaatsclerose
- juveniele diabetes
- labiele ouderdomsdiabetes
- hartinsufficiëntie (niet gedigitaliseerd)

- alcoholisme
- psychische labiliteit (depressie etc.)
- comedicaatie van: contraceptiva
Complamin- en nicotinezuur-gelijkende middelen
tranquillizers
hypnotica.

In totaal startten 110 goedgekeurde proefpersonen aan dit onderzoek. Uitval ten gevolge van de matching-procedure, slechte compliance en persoonlijke overwegingen bedroeg voor groep A: 11 proefpersonen, groep B: 1 proefpersoon en groep C: 2 proefpersonen.

Alle proefpersonen ontvingen een geldelijke beloning voor deelname. Groep A en B waren hiervan voor de aanvang van het onderzoek op de hoogte. Groep C werd niet van tevoren meegedeeld dat er sprake was van een beloning, dit om te voorkomen dat er uitsluitend om financiële redenen werd meegedaan (deze groep beschikt over het algemeen over minder financiële middelen).

De uiteindelijke verdeling van de proefpersonen over de drie behandelingsgroepen was als volgt:

<u>aantal ppn</u>	<u>gem.leeftijd</u>	<u>Complamin</u>	<u>Nicotinezuur</u>	<u>Placebo</u>
43	40 jaar	14	14	15
30	58 jaar	11	9	10
<u>23</u>	82 jaar	<u>8</u>	<u>6</u>	<u>9</u>
96		33	29	34

Materiaal:

Het effect van een bepaalde behandeling werd afgemeten aan de scores op een aantal bestaande geheugen-tests.

De samenstelling van deze testbatterij was zodanig, dat parameters betrekking hebbend op het sensorisch geheugen (sensory register = S.R.), het korte geheugen (short-term memory = S.T.M.) en het lang-geheugen (long-term memory = L.T.M.) bepaald konden worden.

Sensorisch geheugen : - Sperling taak (whole report en partial report)

Kort geheugen : - Sternberg taak (recognitie)
- Tien woorden test (free recall)
- Sternberg letter matching taak (recognitie)
- Recency effect (free recall)

Lang geheugen : - Paired associates leren (recall)
- Free recall taak oud materiaal
- Recognitie taak oud materiaal
- Free recall nieuw materiaal
- Primacy effect (free recall)

Motorische vaardigheid: - Enkelvoudige reaktietijd meting

Algemene intelligentie: - Groninger Intelligentie Test (verkorte versie).

Bij de keuze van de testonderdelen is er vanuit gegaan, dat geen opdracht in zijn geheel te makkelijk of te moeilijk mocht zijn voor de verschillende leeftijdsgroepen. Derhalve zijn tests geselecteerd die opklimmen in moeilijkheidsgraad, danwel een uitdaging inhielden door het snelheidsaspect.

Voor de proefgroep als geheel, met een dermate grote leeftijdsrange, bleek alleen de Sperling-partial report taak niet uitvoerbaar bij groep C.

Een beschrijving van de testbatterij en de daarbij horende instrumentatie is ondergebracht in bijl. 3.

Procedure:

Design: dubbel blind parallel onderzoek.

Experimentele factoren:-behandeling : xanthinol nicotinaat
nicotinezuur
placebo

-leeftijd : 35-45 jr, 55-65 jr, 75-85 jr.

Afhankelijke variabelen: onderdelen van de testbatterij.

Proefpersonen doorliepen de volgende stadia van onderzoek:

1. medische keuring (zie onder proefpersonen)
2. testafname I
3. behandeling
4. testafname II.

Testafname:

Met de proefpersonen, die voor dit onderzoek waren goedgekeurd, werd een afsprakenschema opgesteld voor de eerste testafname.

Proefpersonen werden individueel getest in een experimenteerruimte op de Vrije Universiteit; voor groep C was hiertoe een pendeldienst ingesteld. Een testsessie nam gemiddeld $\pm 2\frac{1}{2}$ uur in beslag, inclusief een pauze van ± 20 minuten.

Gedurende de testafname zat de proefpersoon in een geluiddichte cabine. Contact met de proefleider was mogelijk via een intercom en een videosysteem.

Presentatie van het stimulusmateriaal vond plaats door middel van dia's of geluidsband.

Afhankelijk van de taak, werden van de proefpersoon verbale responses verlangd of reaktietijd (R.T.)-responsen (zo snel mogelijk indrukken van "ja" of "nee" R.T.-knop).

In de aanbieding van de afzonderlijke onderdelen van de testbatterij waren 3 verschillende volgorden aangebracht, waarover proefpersonen random werden verdeeld. Deze volgorde werd ook bij testafname II aangehouden.

De tweede testafname, welke in aansluiting op de behandeling plaatsvond, bestond uit een parallelle vorm van de testbatterij.

In een afzonderlijk farmacokinetisch onderzoek werd vastgesteld, dat de concentratie nicotinezuur over een periode van 8 uur eenzelfde verloop heeft na inname van xanthinol nicotinaat retard of enkelvoudig nicotine - zuur retard.

Tevens werd er in de serumconcentraties nicotinezuur geen verschil gevonden tussen rokers en niet-rokers.

Experimentele groepen:

Proefpersonen ontvingen hetzij een behandeling met xanthinol nicotinaat, hetzij met nicotinezuur, hetzij met placebo.

Op basis van de scores van testafname I (inclusief de I.Q. scores), werden de proefpersonen binnen een leeftijdsgroep gematched in groepjes van 3, die elk vervolgens bij een van de behandelingsgroepen werden ingedeeld, zodat in elke behandelingsgroep een homogene verdeling verkregen werd.

Medicatie:

De behandeling bestond uit het 3x daags innemen van een dragée ('s ochtends, 's middags en 's avonds), gedurende 8 weken.

Medicatie bestond uit xanthinol nicotinaat retard, nicotinezuur retard of placebo (lactose), allen in de vorm van identieke dragées.

Complamin retard dragées bevatten 500 mg xanthinol nicotinaat ($\pm 3\%$). De Complamin substantie in de dragée bestaat uit een granulaat, verkregen door middel van vermenging van een kunsthars, kalk en magnesiumstearaat. Het geheel is vervolgens met een Eudragitmantel omgeven. Hierdoor ontstaat een tablet met vertraagde afgifte: resorptie vindt plaats ná passage van de maag.

De maximum concentratie nicotinezuur in het bloed wordt ± 5 uur na inname bereikt.

Zowel placebo als nicotinezuur zijn op identieke wijze gemaakt, in dezelfde grootte, en met dezelfde kleur en gewicht.

De hoeveelheid nicotinezuur in de nicotinezuurdragée is equivalent aan de hoeveelheid nicotinezuur in het xanthinol nicotinaat 500 mg ($\pm 3\%$, dus ± 141.7 mg) van de Complamin retard dragée.

In het algemeen werd steeds slechts $\frac{1}{4}$ van de totale hoeveelheid benodigde dragées verstrekt: proefpersonen werden verzocht om de 2 weken een nieuw potje te komen halen.

Hierdoor werd een regelmatig contact met de proefpersonen onderhouden, en kon zicht gehouden worden op de mate van compliance (therapie-trouw).

Een extra contrôle hierop bestond tevens uit het feit, dat elk potje méér dragées bevatte, dan strikt noodzakelijk zou zijn voor 2 weken. Van alle geretourneerde potjes werd de resterende inhoud geteld.

Apparatuur:

De presentatie van de testen werd gestuurd door een Ghielmetti ponsband - lezer.

Auditieve taken werden gepresenteerd door middel van een Teac A 3440 4 - kanaals bandrecorder.

Visuele taken werden gepresenteerd door 2 diaprojectoren van het merk Kodak, type S-AV-2050. Deze waren voorzien van zeer snelle sluitmechanismen van het merk Compur.

Een programmeerbare toongenerator, Wavetek, model 159, zorgde voor de aanbidding van de verscheidene tonen.

De intercom was van het merk Autosonic, de koptelefoon van Sennheiser, HD 400.

Reaktietijden werden gemeten met behulp van een Hewlett en Packard 5304 A counter en printer. Verbale responsen werden opgenomen met een cassette - recorder van Philips, type N 2229 AV.

Het keuze-reaktietijden paneel met twee drukknoppen was een eigen constructie van de Instrumentatie Dienst Psychologie.

De microfoon, waarmee de proefpersoon in verbinding stond met de proef - leider, was van Philips, de camera van Siemens.

De geluidsdichte cabine was van Amplifon, Milaan.

RESULTATEN

Een faktoranalyse (S.P.S.S., PA2; principale component analyse met geschatte communaliteiten op de diagonaal) is uitgevoerd op de scores van alle proef - personen van testafname I en op de scores, behaald bij testafname II.

Van de scores op de herkenning taken is per individu de eenvoudige reactie - tijd afgetrokken om de motorische component te verwijderen.

De resultaten van deze twee factoranalyses zijn ondergebracht in bijlage 4 . Beide analyses leveren een identiek beeld. De testbatterij blijkt ladingen te hebben op vier factoren, en zowel bij testafname I als bij testafname II laden dezelfde testonderdelen op eenzelfde factor.

Derhalve kan gesteld worden, dat testafname II een nauwkeurige parallel meting is van testafname I.

Faktor 1: (bij testafname II: faktor 2) laat hoge ladingen zien voor Paired associates, Free recall oud materiaal, Sperling, Free recall S.T.M. (semantisch, acoustisch, neutraal), Primacy, Recency en Free recall nieuw materiaal. Dit zijn alle recall taken.

Faktor 2: (bij testafname II: faktor 1) toont hoge ladingen voor Sternberg setgrootte 2, 4, 6, 8 en 10, Herkenning oud materiaal, Sternberg letters I en Sternberg letters II. Dit zijn alle herkenning taken.

Faktor 3: Laat ladingen zien voor Sternberg letters I en Sternberg letters II. Verschil met de andere, op faktor 2 ladende taken is o.i., dat voor deze 2 testonderdelen een automatische verwerking voldoende is. Faktor 3 kan derhalve gekenschetst worden als herkenning faktor met een automatische verwerking van nieuw in te presenteren materiaal.

Faktor 4: geeft één hoge lading, en wel voor Herkenning oud materiaal. Bij deze faktor ligt o.i. derhalve het accent op het herkennen van oud, reeds aanwezig materiaal op een automatische wijze.

De I.Q. score laadt het hoogst op de recall faktor. Dit is begrijpelijk, om - dat een recall taak tot betere resultaten leidt als de proefpersoon in staat is tot structurering van het aangeboden, te onthouden materiaal. Inzicht is

hiervoor onontbeerlijk.

Tot slot kan opgemerkt worden, dat enkelvoudige reaktietijd een negatieve lading heeft op de vier factoren, en derhalve een op zichzelf staande taak is geweest.

Toetsing van de data op behandelingseffecten is gebeurd met behulp van multivariate covariantieanalyse (MANCOVA; Finn, J.D., 1977).

Voor elk cluster afhankelijke variabelen werd voor groep A, B en C apart een MANCOVA uitgevoerd. Deze werd tevens uitgevoerd voor groep A en B tezamen, omdat deze groepen qua prestaties erg overeenkwamen, en tot slot voor alle drie de groepen tezamen.

De scores verkregen bij testafname I ("pre-treatment scores") zijn als co-variantie ingevoerd.

Er zijn twee contrasten getoetst: contrast I : xanthinol nicotinaat - placebo
contrast II: nicotinezuur - placebo.

Door het ongelijke aantal proefpersonen zijn de toetsingen niet orthogonaal, en maakt de volgorde van toetsing verschil uit voor de eventuele significanties. Derhalve is zowel getoetst voor volgorde contrast I - contrast II, als voor de volgorde contrast II - contrast I.

Aangezien wij geïnteresseerd zijn in de unieke variantie die door xanthinol nicotinaat en nicotinezuur wordt verklaard, ligt het accent op toetsing van een op de tweede plaats staand contrast.

Per MANCOVA is telkens een cluster van tests (afhankelijke variabelen) ingevoerd. Deze testonderdelen werden op theoretische gronden geacht samen te hangen.

Hieronder volgen de samenvattende tabellen van de uitgevoerde MANCOVA's, die significante resultaten opleverden.

Wij laten hierin de resultaten voor groep A en B tezamen buiten beschouwing, omdat deze als tamelijk redundant gezien kunnen worden. Deze resultaten zijn echter wel in bijlage 6 terug te vinden.

Meer uitgebreide tabellen, waarin tevens de gemiddelden van de drie behandelingsgroepen -gecorrigeerd voor beginniveau (covariaten)- staan vermeld, zijn in bijlage 6 weergegeven.

SPERLING WHOLE REPORT

Bron	d.f.	multivariaat	"step down"		
		F	y_1	$y_2 y_1$	$y_3 y_1, y_2$
<u>Groep B</u>					
Y, met eliminatie van Z	1	1.58	5.11*	0.05	0.00
Z, met eliminatie van Y	1	1.49	3.17	0.01	1.35
within groups	24	univar. M.S.	0.80	0.77	0.58
<u>Groep C</u>					
Y, met eliminatie van Z	1	2.97	3.32	5.09*	0.16
Z, met eliminatie van Y	1	3.70*	0.04	3.85	5.93*
within groups	16	univar. M.S.	1.16	0.26	0.28
<u>Groep A + B + C</u>					
Y, met eliminatie van Z	1	3.24*	5.40*	3.67	0.53
Z, met eliminatie van Y	1	4.10**	3.21	1.18	7.58**
within groups	89	univar. M.S.	0.86	0.54	0.58
Z = xanthinol nicotinaat			* = $p \leq 0.05$		
Y = nicotinezuur			** = $p \leq 0.01$		
y_1 = Sperling 50 ms	y_2 = Sperling 150 ms		y_3 = Sperling 250 ms		

Voor groep B blijkt er een significant behandelingseffect voor nicotinezuur te zijn opgetreden. Dit effect treedt op bij de kortste aanbiedingstijd van 50 ms. Ook voor groep C laat nicotinezuur een significant behandelingseffect zien, en wel voor de aanbiedingstijd 150 ms. Tevens is er sprake van een significant effect voor xanthinol nicotinaat voor de langste aanbiedingstijd van 250 ms. Voor groep A + B + C blijkt nicotinezuur op de kortste en xanthinol nicotinaat op de langste aanbiedingstijd een positief effect te hebben.

S.T.M. - SEMANTISCH - NEUTRAAL - ACOUSTISCH - PRIMACY - RECENCY

Bron	d.f	multivar. F	"step down"				
			y_1	$y_2 y_1$	$y_3 y_1y_2$	$y_4 y_1y_2y_3$	$y_5 y_1y_2y_3y_4$
<u>Groep A</u>							
Y, met eliminatie Z	1	1.47	5.60*	0.68	0.04	0.82	0.58
Z, met eliminatie Y	1	0.45	1.19	0.03	0.96	0.14	0.09
within groups	35	univar. M.S.	3.53	6.96	7.02	8.85	6.88
<u>Groep B,</u>							
Y, met eliminatie Z	1	2.40	10.56***	0.00	0.09	0.02	2.15 4.74* univ.
Z, met eliminatie Y	1	0.92	2.95	0.32	0.95	0.65	0.12
within groups	22	univar. M.S.	3.22	6.85	4.22	8.75	10.87
<u>Groep C</u>							
Y, met eliminatie Z	1	1.32	3.80	0.17	1.29	1.48	0.23 4.68* univ.
Z, met eliminatie Y	1	2.13	2.85	0.19	1.69	4.62*	0.46
within groups	15	univar. M.S.	5.84	1.39	3.10	8.61	7.28
<u>Groep A+B+C</u>							
Y, met eliminatie Z	1	0.92	4.55*	0.00	0.00	0.25	0.00
Z, met eliminatie Y	1	0.58	0.41	0.71	1.46	0.00	0.34
within groups	88	univar. M.S.	4.56	5.65	4.80	7.96	8.31
Z = xanthinol nicotinaat y_1 = STM sem. y_4 = Primacy * = $p \leq 0.05$ Y = nicotinezuur y_2 = STM neutr. y_5 = Recency ** = $p \leq 0.01$ y_3 = STM acoust. *** = $p \leq 0.005$							

Groep A en groep B vertonen een significant effect op STM semantisch voor nicotinezuur. Tevens is er sprake van een univariaat significant recency effect bij groep B voor nicotinezuur.

Bij groep C is sprake van een univariaat significant primacy effect voor xanthinol nicotinaat. Voor groep C werd eveneens een univariaat recency effect voor nicotinezuur gevonden, het verschil tussen de gemiddelden ligt echter in de verkeerde richting (placebo > nicotinezuur).

RT RECOGNITIE - STERNBERG LETTERS 1 - STERNBERG LETTERS 2 - ENKV. RT

Bron	d.f	multivar. F	"step down"			
			y_1	$y_2 y_1$	$y_3 y_1y_2$	$y_4 y_1y_2y_3$
<u>Groep C</u>						
Y, met eliminatie Z	1	0.89	0.06	1.59	0.52	1.40
Z, met eliminatie Y	1	2.99	5.38*	0.36	0.20	5.00*
within groups	16	univar. M.S.	6095.94	22327.68	43684.78	11190.80
Z = xanthinol nicotinaat y_1 = RT rec y_3 = Stern.let.2 * = p ≤ .05 Y = nicotinezuur y_2 = Sternb.let.1 y_4 = Enkelv. RT						

Het significante effect van xanthinol nicotinaat op de Recognitie taak voor oud materiaal blijkt in de verkeerde richting te liggen (placebo > xanthinol nicotinaat).

Daarentegen blijkt voor xanthinol nicotinaat wel een significant effect bij groep C wat betreft de Enkelvoudige reaktietijd taak. Deze significantie is echter niet geheel legitiem, aangezien zij afkomstig is van een multivariate step down toetsing, terwijl de "test for no association" niet significant was (i.e. er mag dan alleen naar univariate toetsing gekeken worden).

STERNBERG SETGROOTTE 2 - 4 - 6 - 8 - 10

Bron	d.f	multivar.	"step down"				
		F	y_1	$y_2 y_1$	$y_3 y_2y_1$	$y_4 y_1y_2y_3$	$y_5 y_1y_2y_3y_4$
<u>Groep C</u>							
Y, met eliminatie Z	1	0.14	0.00	0.17	0.51	0.17	0.00
Z, met eliminatie Y	1	1.64	0.54	1.42	0.00	0.38	5.30*
within groups	15	univar. M.S.	30869.85	18335.68	52138.99	40620.49	57850.82
Z = xanthinol nicotinaat			y_1 = set 2	y_4 = set 8	* = $p \leq 0.05$		
Y = nicotinezuur			y_2 = set 4	y_5 = set 10			
			y_3 = set 6				

De bovenstaande MANCOVA op groep C levert een significant effect op voor xanthinol nicotinaat en wel t.a.v. de langste setgrootte, Sternberg set - grootte 10.

Aangenomen kan worden, dat er een lineair verband bestaat tussen de set - grootten 2, 4 en 6 en de reaktietijd. Het intercept van deze functie geeft o.a. de encoderingstijd van de stimulus aan, de steilheid van de functie is een indicatie van de seriële vergelijkingstijd. (zie bijlage 7)

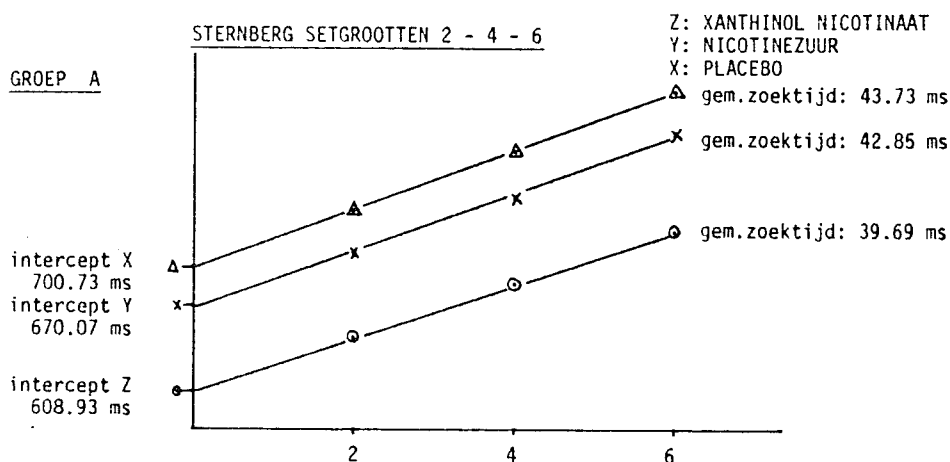
Om een analyse te kunnen uitvoeren naar de effecten van xanthinol nicotinaat en nicotinezuur op intercept en steilheid, is per proefpersoon voor testafname I en testafname II een regressie-vergelijking (van de reactie - tijd op setgrootte 2, 4 en 6) opgesteld.

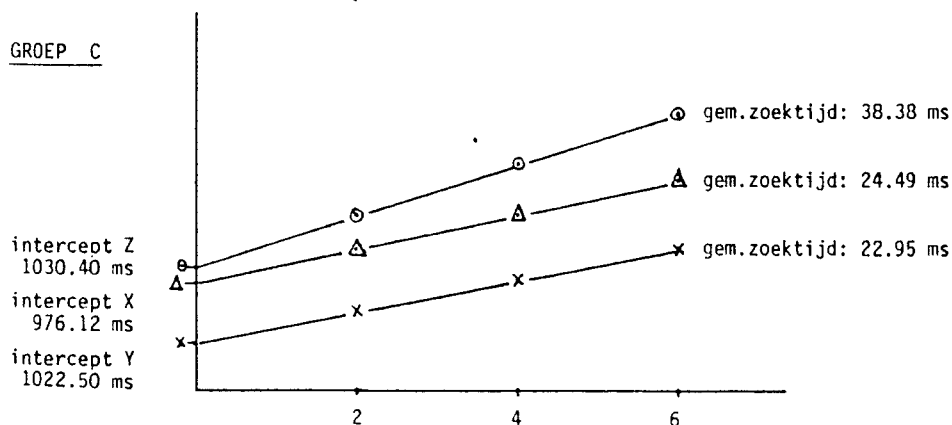
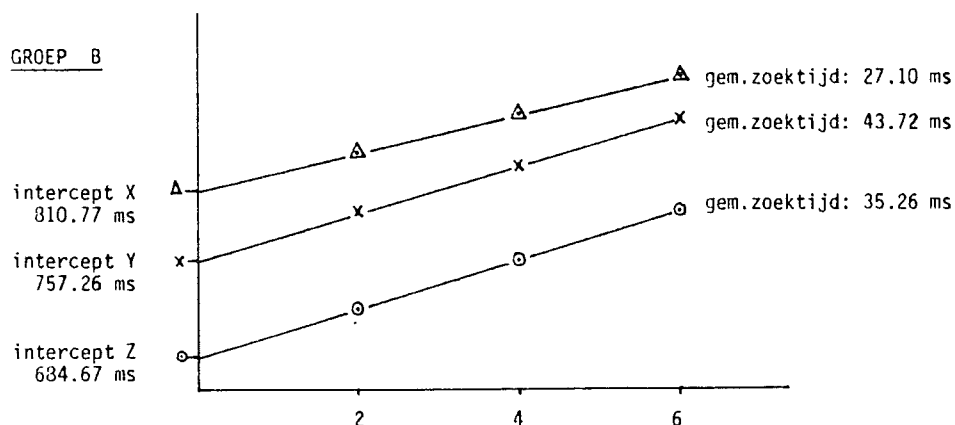
Vervolgens zijn er ANCOVA's uitgevoerd op het intercept van testafname II met als covariaten het intercept van testafname I en de steilheid van test - afname II.

Tevens zijn er ANCOVA's uitgevoerd op de steilheid van testafname II met als covariaten de steilheid van testafname I en het intercept van test - afname II.

Bij deze ANCOVA's is als covariaat van intercept testafname II, steilheid van testafname II ingevoerd en vice versa, omdat er een tamelijk hoge negatieve correlatie ($\pm .50$) tussen slope en intercept bleek te bestaan. De ANCOVA's hebben geen enkele significantie opgeleverd.

De gecorrigeerde gemiddelden van intercept en steilheid zijn ondergebracht in bijlage 6. Hieronder volgen de verkregen grafieken voor groep A, groep B en groep C.





Ter controle op een mogelijke samenhang van snellere reaktietijden met een hogere fouten-score in de experimentele groepen, zijn er nog enkele ANCOVA's uitgevoerd op het percentage fouten op de "ja" antwoorden in deze Sternberg taak, en het percentage fouten op de "nee" antwoorden.

Aangezien het percentage fouten op "ja" antwoorden ("nee" indrukken, terwijl het correcte antwoord "ja" is) niet hoeft samen te hangen met het percentage fouten op de "nee" antwoorden ("ja" indrukken, terwijl het correcte antwoord "nee" is), werd dit type fouten apart geanalyseerd (univariaat). Het resultaat van deze analyses is te vinden in bijlage 6.

Hierin valt allereerst vast te stellen, dat, wat betreft het percentage "ja" fouten, dit in alle gevallen het hoogst is voor de placebo groepen.

In het merendeel van de gevallen gaat dit ook op voor het percentage "nee" fouten.

De eerste conclusie kan reeds zijn, dat er in de behandelingsgroepen (xanthi - nol nicotinaat en nicotinezuur) geen sprake is van een hoger percentage fouten.

PERCENTAGE FOUT "JA" OP STERNBERG RECOGNITIE TAAK

Bron	d.f	M.S.	F
<u>Groep A</u>			
Y, met eliminatie Z	1	125.45	3.97*
Z, met eliminatie Y	1	58.85	1.86
Error	39	31.59	
<u>Groep B</u>			
Y, met eliminatie Z	1	57.57	1.83
Z, met eliminatie Y	1	186.78	5.94*
Error	26	31.44	
<u>Groep C+B+A</u>			
Y, met eliminatie Z	1	181.01	4.79*
Z, met eliminatie Y	1	210.42	5.57*
Error	92	37.76	
* = $p < 0.05$		Z = xanthinol nicotinaat Y = nicotinezuur	

Voor groep A geldt, dat er een significant effect is opgetreden voor nicotinezuur.

Voor groep B een significant effect voor xanthinol nicotinaat.

Voor groep A + B + C is er sprake van significante effecten voor zowel xanthinol nicotinaat als nicotinezuur.

Er zijn geen significante effecten gevonden voor het percentage fouten op de "nee" antwoorden.

DISCUSSIE

Als de significante resultaten voor xanthinol nicotinaat en nicotinezuur bijeen worden gezet, blijkt er een verschillend beeld te ontstaan voor de drie leeftijdsgroepen.

Bij groep A heeft uitsluitend nicotinezuur significante effecten tot gevolg gehad, bij groep B heeft nicotinezuur de meeste effecten, en bij groep C heeft xanthinol nicotinaat de meeste effecten gesorteerd.

Hieruit kan geconcludeerd worden, dat jonge mensen meer baat hebben van een behandeling met nicotinezuur, en dat oudere mensen meer baat hebben van xanthinol nicotinaat.

Keren wij terug naar onze oorspronkelijke hypothese, namelijk een verschillend effect van beide preparaten op het geheugenproces, dan kan het volgende worden vastgesteld:

de testonderdelen, waarop nicotinezuur een behandelingseffect te zien geeft, betreffen het sensorisch geheugen en het korte termijn geheugen. De onderdelen van de testbatterij, waarop xanthinol nicotinaat effecten te zien geeft, betreffen het sensorisch geheugen, het korte termijn geheugen en het lange termijn geheugen.

Een overzicht van deze effecten is samengevat in bijlage 5.

Wat het effect van nicotinezuur betreft, kan gesteld worden, dat het resultaat van de pilot studie een identiek effect te zien gaf, met uitzondering van het sensorisch geheugen, dat in de pilot studie niet gemeten is.

Een specifiek effect van xanthinol nicotinaat op het lange termijn geheugen, zoals de pilot studie deed verwachten, komt niet sterk tot uiting. Op geen van de testonderdelen van het lang geheugen is het behandelings-effect van xanthinol nicotinaat significant.

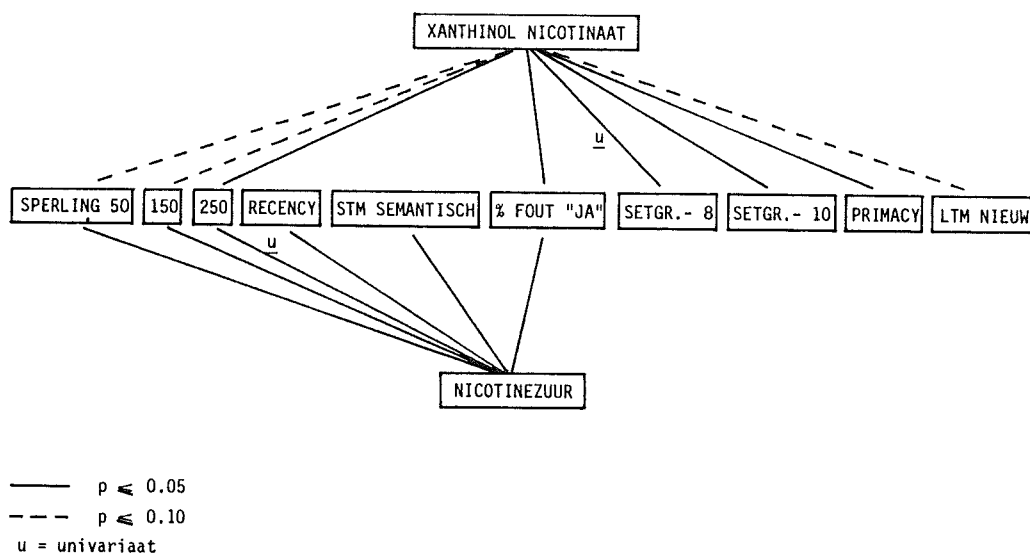
Het enige lang geheugen fenomeen, dat effect heeft ondervonden, is het primacy effect bij de 10-woorden test. Toch geeft een nadere beschouwing van de data enige verdere ondersteuning voor een werking van xanthinol nicotinaat op het lange termijn geheugen: op het lang geheugen cluster in bijlage 6 is de enige p-waarde, die op 10 % niveau ligt, voor xanthinol nicotinaat op LTM - nieuw materiaal.

De gemiddelde score op LTM - oud materiaal ligt, zoals op deze bijlage te zien is, voor groep B, voor groep C en voor de groep als geheel (A + B + C) aanzienlijk hoger voor xanthinol nicotinaat.

Tevens blijkt xanthinol nicotinaat een significant effect op te leveren voor setgrootte 10 van de Sternberg taak, en een univariaat significant effect voor setgrootte 8. (zie bijlage 6)

Hoewel dit kort geheugen taken zijn, kunnen lang geheugen fenomenen hier wellicht al een rol gaan spelen doordat de geheugenspanne van ± 7 items wordt overschreden.

Als we een continuüm opstellen van sensorisch geheugen naar lang geheugen, voor die taken, waarop significanties zijn behaald, ziet dit er als volgt uit:



Uit dit schema komt het beeld naar voren, dat beide preparaten eenzelfde, overlappende werking hebben, maar dat xanthinol nicotinaat boven de gemeenschappelijke werking met nicotinezuur, nog een bredere werkzaamheid bezit. Deze bredere werkzaamheid uit zich in verbetering van tevens lang geheugen processen.

Momenteel zijn er steeds sterkere aanwijzingen voor een verschillende fysiologische basis voor het kort- en het lang geheugen (21).

Het mechanisme, dat ten grondslag zou liggen aan kort geheugen processen, is "reverberation" van neuronale circuits. Dit houdt in, dat binnen een

netwerk van onderling verbonden neuronen, elektrische stimulatie een zich steeds herhalend patroon van EPSP's tot gevolg kan hebben.

Bij het tot stand komen van lang geheugen opslag, wordt een fysische verandering in de neuronen verondersteld. Deze verandering zou tot stand komen door de synthese van nieuwe proteïnen (zie bijlage 8 en 9).

Als cyclische nucleotiden -cyclisch AMP-, die het produkt zijn van synaptische activiteit, in de celkern het proces van synthese van nieuwe proteïnen in gang kunnen zetten, is er een verband tussen neuronale (kort geheugen) activiteit en duurzame fysische (lang geheugen) veranderingen.

In de inleiding is gesteld, dat nicotinezuur niet vrij de celwand kan passeren, en dat xanthinol als carrier de passage van nicotinezuur verhoogt.

Een verband tussen nicotinezuur en kort geheugen, en tussen xanthinol nicotinaat en lang geheugen, zou hieruit kunnen volgen.

Nicotinezuur is slechts en grotendeels werkzaam aan de celmembraan en heeft een verbetering van elektrische (synaptische) processen tot gevolg. Xanthinol nicotinaat zou juist binnen de cel werkzaam zijn, en aanleiding geven tot structurele veranderingen binnen de cel.

In het verlengde van deze verklaring ligt de verklaring voor de verschillende werkzaamheid van beide preparaten op verschillende leeftijdsgroepen. Bij jongere mensen zal er nog geen of weinig verlaging van het celmetabolisme aanwezig zijn, in tegenstelling tot oudere mensen. Daarom veronderstellen wij, dat vooral nicotinezuur bij jongere mensen effect heeft op de synaptische processen aan de celmembraan.

Xanthinol nicotinaat daarentegen, kan door zijn werking binnen de cel het celmetabolisme ten goede komen en derhalve vooral oudere mensen van nut zijn. Hierbij is overigens geenszins een overlappende werkzaamheid van xanthinol nicotinaat ten opzichte van nicotinezuur uitgesloten.

In de inleiding is vermeld, dat xanthinol nicotinaat een verbetering van de zuurstofvoorziening van de hersencel tot gevolg heeft. Ander onderzoek (22) heeft uitgewezen, dat inademing van 100 % zuurstof (hyperoxygenation)

bij oudere patiënten een verbetering van geheugenprestaties tot gevolg had. Zuurstof kan derhalve ook een belangrijke schakel zijn tussen xanthinol nicotinaat en geheugenverbetering.

Uitgaande van de pilot studie, waarbij uitsluitend effecten op geheugen - taken vastgesteld werd, is het bovenstaande onderzoek voornamelijk gericht geweest op geheugenprocessen.

Het gegeven, dat er ook inderdaad verbeteringen van geheugenfuncties gevonden werden, wil ons inziens echter toch niet zeggen dat beide preparaten uitsluitend en specifiek op het geheugen werken.

Het blijft zeer goed mogelijk, dat effect op geheugen een gevolg is van een meer algemeen effect op mentaal functioneren.

In de inleiding werd reeds uiteengezet, dat de werkzaamheid van de preparaten, vooral van xanthinol nicotinaat, veelzijdig is.

Onze twijfel over een zeer specifiek effect op geheugen is mede gebaseerd op de resultaten van de Sternberg item recognitie taak. Een behandelings - effect op de hellingshoeken zou immers uitsluitend op geheugen wijzen, een effect op de intercepten meer op algemene mentale functies.

Hellingshoek noch intercept gaf echter een significant verschil te zien.

De gemiddelden van de intercepten en een p-waarde van $\pm 9\%$ voor groep B sluiten niet uit, dat ook van meer algemene processen sprake kan zijn.

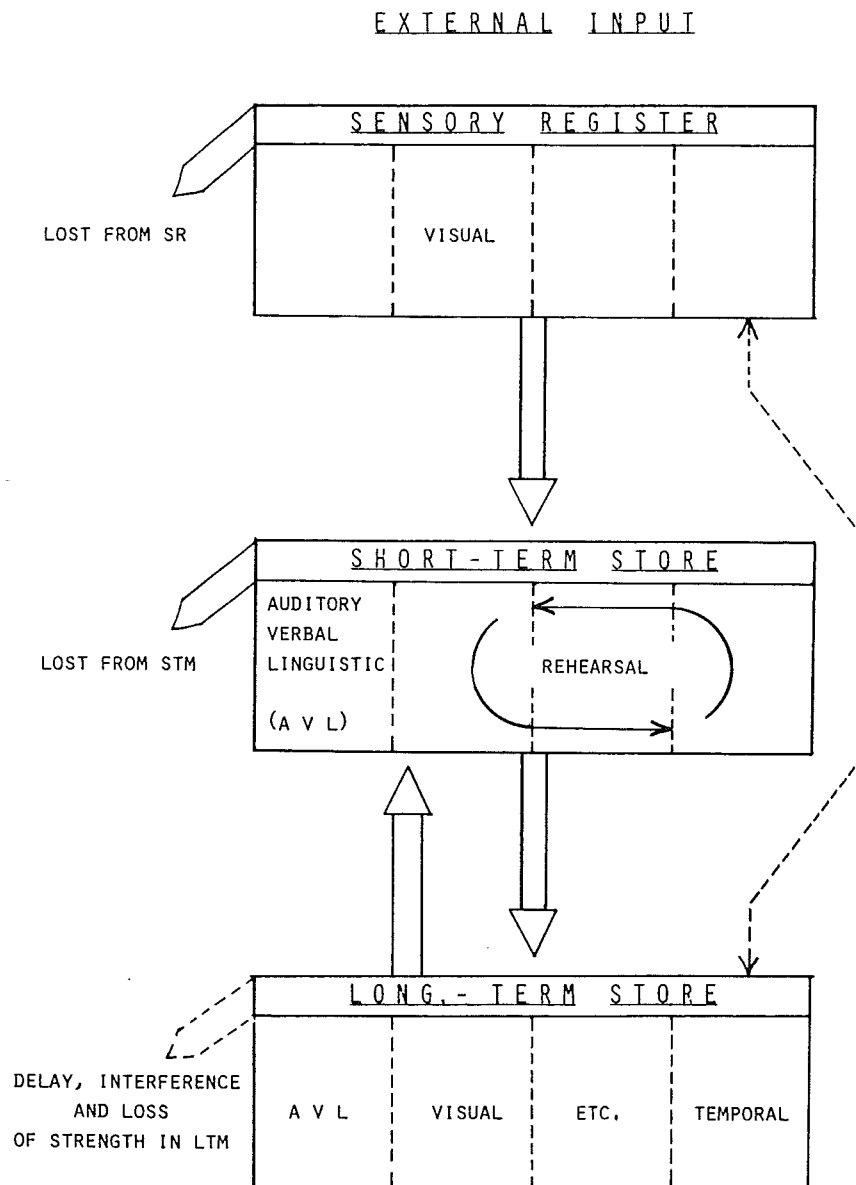
Tenslotte heeft ook de bijna significante verbetering ($p \leq .07$) van de enkelvoudige reaktietijden (zuivere motoriek) bij groep C aan deze twijfel bijgedragen.

De algemene conclusie kan derhalve zijn, dat xanthinol nicotinaat en nicotinezuur in bovenstaand onderzoek verbetering van geheugenprocessen tot gevolg hebben gehad, waarvan niet uitgesloten is, dat deze in het verlengde liggen van een meer algemene verbetering van het mentaal functioneren.

REFERENTIES

1. BRENNER, G. (1971): Die Einwirkung von Xant inol-nicotinat auf den Blutzuckerspiegel und die freien Plasma-Fettsäuren der Ratte. *Arzneim.-Forsch.* 21, 1179.
2. GOODMAN, L.S., GILMAN, A. (Eds.) (1975): *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* MacMillan, New York, 736-737.
3. BRENNER, G. (1970): Die Einwirkung von Xant inol-nicotinat auf die durch Adrenalin und Noradrenalin induzierte Hyperlactacidämie. *Arzneim.-Forsch.* 20, 1860.
4. BRENNER, G. (1972): Die Einwirkung von Xant inol-Nicotinat auf den Stoffwechsel des Gehirns. Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Glucose-¹⁴C-Permeation und der Pyridin- und Adeninnucleotide. *Arzneim.-Forsch.* 22, 754.
5. BRENNER, G. (1974): Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung der O₂-Aufnahme von Leber- und Hirnhomogenaten der Ratte durch Xant inol-nicotinat und Nikotinsäure. *Arzneim.-Forsch.* 24, 321.
6. BRENNER, G. (1973): Beeinflussbarkeit des ATP-Gehaltes menschlicher und tierischer Erythrozyten in vivo und in vitro durch Xant inol-nicotinat. *Arzneim.-Forsch.* 23, 562.
7. HELD, K. (1973): Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung und Wirkungsmechanismus von Xant inol-nicotinat beim Menschen in Sauerstoffmangel. *Therapiewoche*, 37, 3270.
8. VARTIAINEN, E., ARSTILA, A. (1967): Effect of Complamin on the Partial Pressure of Oxygen in Blood. *Annales Chirurgiae et Gynecologiae Fenniae*, 56, 415-418.
9. DE KOUSEMAEKER, E.A.M., e.a. (1974): De behandeling van slecht genezende wonden met behulp van iontoforese met xanthinol nicotinaat. *Ned. Tijdschrift v. Fysiotherapie*, 849, 174-178.
10. Trophik verbessernde Wirkungen; Freund - Fibel der Elektrodiagnostik und Elektrotherapie. (1975) Verl. Th. Steinkopff, Dresden, 101-102.

11. VAN DER KUY, A. (1975): Thermographical Follow-up during Treatment of Chronic Ulcerations with Iontophoresis with Xanthinol-Nicotinate. *Bibl. Radiologica*, 6, 203.
12. JANSEN, W., BRUCKNER, G.W. (1980): Therapiemöglichkeit chronisch-zerebrovaskulärer Insuffizienz. *Therapiewoche*, 30, 5824.
13. BRUCKNER, G.W., JANSEN, W. (1979): Zur Therapie der zerebrovaskulären Insuffizienz. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 25, 861.
- ✕ 14. BARTOLI, G., e.a. (1977): Langzeitbehandlung mit Xantiniol-nicotinat (Complamin retard^R) bei geriatrischen Patienten mit zerebraler Insuffizienz. *Therapiewoche*, 27, 575-585.
- ✕ 15. BRAVERMAN, e.a. (1975): Vasoactive Substances in the Management of Elderly Patients suffering from Dementia. *Modern Geriatrics*, 5, 20.
- ✕ 16. LAWRENCE, R.M., e.a. (1965): Comparison of the Effects of Heparin Sodium, Xanthinol Niacinate (Complamin) and 2-Dimethyl-Aminoethanol (Deaner) in Institutionalized Geriatric Groups. *J. of the American Geriatrics Society*, 13, 4, 325.
- ✕ 17. LORIAUX, S.M., e.a. (1982): Het Effect van Complamin Retard^R op Cerebrale Insufficiëntie. *Vrije Universiteit, Amsterdam. (interne publicatie).*
18. MILLER, E. (1977): Abnormal Ageing. *John Wiley & Sons, London.*
19. SHIFFRIN, R.M., ATKINSON, R.C. (1969): Storage and Retrieval Processing in Long-Term Memory. *Psychological Review*, 76, 180.
20. BOWER, G. (Ed.) (1977): Human Memory. *Academic Press, New York.*
21. CARLSON, N.R. (1980): Physiology of Behavior, 2nd edition. *Allyn & Bacon, Inc., Boston London Sydney Toronto.*
- ✕ 22. JACOBS, E. e.a. (1969): Hyperoxygenation effect on cognitive functioning in the aged. *New England Journal of Medicine*, 281, 753-757.
23. HOYER, S. (1982): The young, adult and normally aged brain. Its Blood flow and oxidative metabolism. A review. *Arch.Gerontol.Geriatr.*, 1: 101-116 (1982).



	<u>SENSORY STORE</u>	<u>SHORT TERM STORE</u>	<u>LONG TERM STORE</u>
<u>CAPACITEIT</u>	GROOT	BEPERKT : 7 ± 2 ITEMS	ONGELIMITEERD OF ZEER GROOT
<u>CODERING</u>	KENMERKEN DIE VERHANT ZIJN AAN DE STIMULUS	ACOUSTISCHE EN ICONISCHE KENMERKEN	BETEKENIS EN/OF ACOUSTISCHE EN/OF ICONISCHE KENMERKEN
<u>VERLIES VAN INFORMATIE</u>	BINNEN 0,5 TOT 1 SEC DOOR VERVAL	BINNEN 15 TOT 30 SEC DOOR OVERBELASTING	
<u>VERGETEN</u>			<ul style="list-style-type: none"> - NIET BESCHIKKEN OVER EEN ADEQUATE OPZOEK STRATEGIE OF KENMERK - NIET GOED OPGESLAGEN - INTERFERENTIE

MEDISCHE VRAGENLIJST VOOR DEELNEMERS AAN HET "COMPLAMIN-ONDERZOEK"

Naam en voorletters _____ geb.datum _____ man/vrouw
 adres en woonplaats _____
 Huisarts _____ Adres _____ tel.nr _____
 Werkzaam op afd. _____ tel.nr. _____

	ja/nee	toelichting
1. Bent u ooit gekeurd voor: Militaire Dienst Sport Werkkring 1a Als u wel eens werd afgekeurd: waarvoor ?		
2 Voelt u zich over het algemeen gezond ?		
3 Hebt u ziekten of ongevallen gehad waardoor u nu nog klachten hebt of waarvoor u nu nog behandeld of gecontroleerd wordt ? 3a Waaruit bestaat de behandeling of controle nu ?		
4 Was u wel eens opgenomen in een zieken- huis, zenuwinrichting of sanatorium ? 4a Zo ja: waarvoor ?		
5 Bent u wel eens door een specialist behandeld ? 5a Zo ja: waarvoor ? wanneer ? hoelang ?		
6 Gebruikt u medicijnen ? 6a Zo ja: welke ?		
7 Gebruikt u alcohol ?		
8 Hebt u suikerziekte ?		
9 Was uw bloeddruk weleens verhoogd ?		
10 Hebt u last van pijn op de borst bij inspanning ?		
11 Hebt u vaak last van hoesten, kortademigheid, of piepen op de borst ? (asthma, bronchitis)		
12 Bent u allergisch voor bepaalde stoffen of geneesmiddelen ? (uit zich als asthma, hooikoorts of huiduitslag)		

	ja/nee	toelichting
ALLEEN VOOR VROUWEN		
Gebruikt u anticonceptiva ?		
Bent u zwanger ?		

Amsterdam _____ 1982

Handtekening _____

In te vullen door medewerker B.G.D.:

Bloeddruk:

Aan: Mevr. S.M. Loriaux
 Vakgroep Funktieleer
 Provisorium I
 kamer B-15

Op _____ 1982 werd door mevr./heer _____

geboren _____ een medische vragenlijst ingevuld t.b.v. deelname aan
 het complamin-onderzoek.

Betrokkene wordt medisch geschikt/ongeschikt geacht voor deelname.

 P. Ouwehand, bedrijfsarts

SPERLING

Whole report:

Voorafgegaan door een waarschuwingsdia en een interval van 3 sec, wordt gedurende 50, 150 of 250 msec een dia aangeboden, waarop een matrix van 12 random letters. Proefpersoon zit op 1.75 m van het scherm; de visuele hoek bedraagt 11° .

Op de stimulus volgt een antwoordinterval van 6 sec, waarin de proefpersoon zoveel mogelijk letters van de laatste stimulus dia moet opnoemen.

Van elke aanbiedingstijd worden 4 dia's, in random blokken gepresenteerd.

Partial report:

Idem als whole report. Direct op de stimulus dia volgt echter, na een interval van 100, 500 of 1000 sec, een toon van 200, 800 of 1400 Herz. Deze tonen corresponderen met respectievelijk de onderste, middelste en bovenste rij van de letter-matrix.

Afhankelijk van de hoogte van de toon, moet de proefpersoon gedurende het antwoordinterval van 6 sec uitsluitend de letters uit de hiermee corresponderende rij opnoemen.

Van elke combinatie (aanbiedingstijd x interval x toonhoogte) worden 4 trials aangeboden.

Scoring: whole report: maximaal aantal genoemde letters binnen een aanbiedingstijd (max. 12)
partial report: gemiddeld aantal genoemde letters van 4 gelijksoortige trials (max. 4).

STM - ACOUSTISCH

Proefpersoon beluistert een reeks van 10 woorden, welke worden voorgelezen met een snelheid van 1 woord/sec. Hierop volgt een interval van 1 sec en de instructie om met opnoemen te beginnen. In een antwoord interval van 20 sec moet de proefpersoon zoveel mogelijk woorden van de reeks weer opnoemen. Na de stop instructie volgt een intertrial interval van 3 sec.

Op deze wijze worden in totaal 3 verschillende reeksen afgewerkt, waarbij de woorden steeds acoustische verwantschap vertonen. Bijv.: hengel-stengel-bengel, etc.

Scoring: aantal correct genoemde woorden over de 3 reeksen (max. 30).

STM - SEMANTISCH

Idem, met semantisch verwante woorden. Bijv.: bakker-dokter-portier, etc.

STM - NEUTRAAL

Idem, met neutrale woorden. Bijv.: voetbal-prinses-weiland, etc.

RECENCY

Afgeleide maat van de drie hierboven beschreven STM - taken: som van de laatste 3 woorden over de 9 reeksen.

Scoring: max. 27

PRIMACY

Afgeleide maat van de hierboven beschreven drie STM - taken: som van de eerste 3 woorden over de 9 reeksen.

Scoring: max. 27

ENKELVOUDIGE
REAKTIETIJDEN

Proefpersoon krijgt een reeks van 10 tonen van 1000 Hz te horen. Na iedere toon moet de proefpersoon zo snel mogelijk op de "ja" knop van de reaktietijdmeter drukken.

Scoring: gemiddelde reaktietijd over de laatste 5 trials.

STERNBERG LETTERS 1

Proefpersoon krijgt een serie van 20 dia's te zien, met op elke dia in de linker hoek 1 letter. Na gedurende 2 sec de dia bekeken te hebben volgt een interval van 1 sec, waarna de tweede dia verschijnt. Proefpersoon moet van elke twee opeenvolgende dia's aangeven of zij hetzelfde waren of niet. Dit geeft proefpersoon aan door het zo snel mogelijk indrukken van de "ja" of "nee" knop van de reaktietijdmeter.

Scoring: gemiddelde reaktietijd over de correcte responsen.

STERNBERG LETTERS 2

Idem, de letter op de tweede dia van elk paar is echter gedegradéerd.

STERNBERG WOORDEN

Klassiek Sternberg paradigma, met memory sets van 2, 4, 6, 8 of 10 woorden. Deze woorden worden voorgelezen met een snelheid van 1 woord per sec. Na een interval van 2 sec, waarin een waarschuwingston gegeven wordt, volgt het testwoord. In het responsinterval van 4 sec moet de proefpersoon zo snel mogelijk m.b.v. de "ja" en "nee" reaktietijdknop aangeven, of het testwoord in de voorgaande memory set voorkwam, of niet. Er worden 8 trials per memory set, welke in gerandomiseerde blokken worden aangeboden, gegeven. In elk blok van 8 trials bevinden zich 4 positieve en 4 negatieve testwoorden. In verband met seriële positie effecten is tevens de plaats van het testwoord in de memory set gerandomiseerd.

Scoring: gemiddelde reaktietijd op de positieve en op de negatieve testwoorden.
gemiddeld percentage foute "ja" en "nee" responsen.

PAIRED ASSOCIATES

Proefpersoon krijgt een serie van 10 dia's te zien, waarop steeds 1 zwart-witte non-sense vlag. Bij elke vlag hoort een bepaalde letter. Proefpersoon moet deze combinaties leren in 5 trials, voorafgegaan door een "kennismakings"-trial, waarin de combinaties te zien zijn. Deze reeks van 10 dia's wordt als volgt aangeboden: gedurende 4 sec kan de proefpersoon de dia met de vlag bekijken, binnen deze 4 sec moet de proefpersoon de bijbehorende letter noemen. Direct op deze 4 sec, waarin de dia met de vlag vertoond wordt, volgt een dia met de bijbehorende letter als feedback.

Scoring: aantal goed genoemde letters op de laatste trial gedeeld door het aantal benodigde trials.
(max. 10:1 = 10)

N.B.: indien de proefpersoon minder dan 5 trials nodig had om alle 10 de combinaties correct op te noemen, werd eerder gestopt.

LTM - NIEUW MATERIAAL

Proefpersoon krijgt een reeks van 10 neutrale woorden te horen (1 woord/sec). Hierna moet de proefpersoon in een responstijd van 20 sec zoveel mogelijk van de zo juist beluisterde woorden opnoemen. Deze zelfde reeks woorden wordt gedurende 5 trials herhaald, maar steeds in een andere volgorde. Indien proefpersoon minder dan 5 trials nodig heeft om alle 10 woorden correct op te noemen, wordt gestopt.

Scoring: aantal correct genoemde woorden op de laatste trial, gedeeld door het aantal benodigde trials.
(max. 10:1 = 10)

LTM - OUD MATERIAAL

Proefpersoon krijgt de opdracht binnen 1 minuut zoveel instanties uit een bepaalde categorie (bijv. kleding - stukken) op te noemen.

Scoring: aantal genoemde instanties.

RECOGNITIE OUD MATERIAAL

Proefpersoon krijgt een lijst met 50 woorden voorgelezen (1 woord/sec). Onder deze 50 woorden zitten, op random posities, 25 namen van instanties van de eerder opgegeven categorie (zie LTM - oud materiaal). In een responsinterval van 2 sec moet de proefpersoon zo snel mogelijk aangeven, of het genoemde woord een instantie van de betreffende categorie is, of niet. (d.m.v. de "ja" en "nee" knop van de reaktietijdmeter)

Scoring: gemiddelde reaktietijd op de namen van de instanties uit de categorie.
(uitsluitend namen van instanties, die door alle proefpersonen als zodanig werden herkend).

GRONINGER INTELLIGENTIE TEST

De door de auteurs aanbevolen verkorte versie werd afgenomen: Cijferen - Woordmatrijzen - Figuur leggen.

METING 1 FACTORANALYSE MINUS ENKELVOUDIGE RT

	<u>factor 1</u>	<u>factor 2</u>	<u>factor 3</u>	<u>factor 4</u>
IQ	.18561	.07262	.03337	-.21388
PA	<u>.76500</u>	-.11812	-.12951	.03723
STERN 1	-.27385	<u>.69280</u>	.09960	.06870
STERN 2	-.26586	<u>.77419</u>	.13208	.07077
STERN 3	-.17247	<u>.86917</u>	.05214	.11584
STERN 4	-.10071	<u>.86296</u>	.22685	-.03539
STERN 5	-.11721	<u>.79962</u>	.24195	.05229
FRERECAL	<u>.41815</u>	-.15334	.01556	-.08080
RTRECOG	.00567	<u>.37829</u>	.24343	<u>.81291</u>
SPERLING	<u>.66969</u>	-.14087	-.10621	.12588
ENKRT	-.39769	-.08313	-.22535	-.61071
RECSEM	<u>.90008</u>	-.12026	-.10296	.07870
RECACOUS	<u>.78636</u>	-.10392	.04517	-.00472
RECNEUT	<u>.87420</u>	-.15211	-.03343	.03861
PRIMACY	<u>.72053</u>	-.15697	-.10522	.16364
RECENCY	<u>.59988</u>	-.09116	.05624	-.12525
STERNL 1	-.05992	<u>.40129</u>	<u>.84658</u>	.19366
STERNL 2	-.05186	<u>.49039</u>	<u>.66045</u>	.18952
RECNIUW	<u>.51427</u>	-.13800	.07486	-.06897

METING 2 FACTORANALYSE MINUS ENKELVOUDIGE RT

	<u>factor 1</u>	<u>factor 2</u>	<u>factor 3</u>	<u>factor 4</u>
IQ	.05620	<u>.31501</u>	-.17640	-.00031
PA	-.20065	<u>.55906</u>	-.01926	.16979
STERN 1	<u>.82567</u>	-.23343	.12681	.05091
STERN 2	<u>.85028</u>	-.22049	.07625	.04117
STERN 3	<u>.79920</u>	-.20864	.15811	.03597
STERN 4	<u>.86613</u>	-.14487	.05587	.01034
STERN 5	<u>.78940</u>	-.10993	.10141	.08578
FRERECAL	.06560	<u>.38797</u>	-.09922	.20513
RTRECOG	<u>.55605</u>	-.14115	.29797	<u>.49420</u>
SPERLING	-.31251	<u>.54760</u>	-.12913	.04747
ENKRT	-.08089	-.25795	-.00796	-.76573
RECSEM	-.37353	<u>.74913</u>	-.06317	.02586
RECACOUS	-.17100	<u>.83244</u>	-.09113	-.05422
RECNEUT	-.18150	<u>.86796</u>	-.01409	.00169
PRIMACY	-.19307	<u>.74813</u>	-.10817	.16308
RECENCY	-.22420	<u>.61033</u>	-.03247	-.24258
STERNL 1	<u>.53436</u>	-.22119	<u>.50545</u>	.17079
STERNL 2	<u>.49597</u>	-.10081	<u>.86563</u>	-.00928
RECNIEUW	-.16430	<u>.67931</u>	.09007	.10930

Bijlage 5.

	<u>XANTHINOL NICOTINAAT</u>	<u>NICOTINEZUUR</u>
A : JONG		*STM - SEMANTISCH *STERNBERG % FOUT "JA"
B : MIDDEN	*STERNBERG % FOUT "JA"	*SPERLING 50 MSEC ***STM - SEMANTISCH *RECENCY
C : OUD	*SPERLING 250 MSEC *SPERLING OVERALL *PRIMACY *STERNBERG SETGR.10	*SPERLING 150 MSEC
A : JONG + B : MIDDEN + C : OUD	**SPERLING 250 MSEC **SPERLING OVERALL *STERNBERG % FOUT "JA"	*SPERLING 50 MSEC *SPERLING OVERALL *STM - SEMANTISCH *STERNBERG % FOUT "JA"

*** : $p \leq 0.005$

** : $p \leq 0.010$

* : $p \leq 0.050$

MANCOVA'S

Z = COMPLAMIN RETARD
Y = NICOTINIC ACID
X = PLACEBO

CELLS: COVARIATE ADJUSTED MEANS

	P-VALUE UNIVAR.	P-VALUE MULTIV.	Z	Y	X
YOUNG - AGED	1= .0089 2=				
SPERLING 50 MSEC			4.6144	4.3094	4.2524
SPERLING 150 MSEC			4.8263	4.9779	5.0339
SPERLING 250 MSEC			5.6834	5.4473	5.2455

MIDDLE - AGED	1= .0002 2=				
SPERLING 50 MSEC	.0332 Y .0875 Z	.0332 Y .0875 Z	4.0552	4.3888	3.3076
SPERLING 150 MSEC			4.7013	4.9347	4.2408
SPERLING 250 MSEC	.0578 Z		5.0139	4.8340	4.3016

OLD - AGED	1= .0017 2=				
SPERLING 50 MSEC	.0874 Y	.0874 Y	1.3596	2.5035	1.4703
SPERLING 150 MSEC	.0064 Y	.0395 Y .0687 Z	2.6571	3.0564	2.2151
SPERLING 250 MSEC	.0183 Y .0052 Z	.0289 Z	3.2437	3.0489	2.3185
OVERALL OVERALL		.0682 Y .0378 Z			

1=ASSOC. IN
CORR.MATRIX
2=PARALL. OF
HYPERPLANES

P-VALUE Y FROM I,C2

P-VALUE Z FROM II,C2

CONTRAST I: C1 = Z-X
C2 = Y-X
CONTRAST II: C1 = Y-X
C2 = Z-X

Z = COMPLAMIN RETARD
Y = NICOTINIC ACID
X = PLACEBO

P-VALUE
UNIVAR.

P-VALUE
MULTIV.

CELLS: COVARIATE ADJUSTED MEANS

Z Y X

YOUNG - AGED MIDDLE - AGED	1= .0001 2=				
SPERLING 50 MSEC			4.3619	4.2470	3.9719
SPERLING 150 MSEC			4.8071	5.0038	4.6326
SPERLING 250 MSEC	.0207 Z	.0546 Z	5.4159	5.2060	4.8389

YOUNG - AGED MIDDLE - AGED OLD - AGED	1= .0001 2=				
SPERLING 50 MSEC	.0225 Y .0765 Z	.0225 Y .0765 Z	3.6810	3.8327	3.2809
SPERLING 150 MSEC	.0083 Y .0984 Z	.0587 Y	4.2951	4.5073	3.9989
SPERLING 250 MSEC	.0260 Y .0009 Z	.0072 Z	4.8584	4.6542	4.2116
OVERALL OVERALL		.0261 Y .0090 Z			

1=ASSOC. IN
CORR.MATRIX
2=PARALL. OF
HYPERPLANES

P-VALUE Y FROM I,C2

P-VALUE Z FROM II,C2

CONTRAST I: C1 = Z-X

C2 = Y-X

CONTRAST II: C1 = Y-X

C2 = Z-X

Z = COMPLAMIN RETARD Y = NICOTINIC ACID X = PLACEBO	P-VALUE UNIVAR.	P-VALUE MULTIV.	CELLS: COVARIATE ADJUSTED MEANS		
			Z	Y	X
YOUNG - AGED	1= .0002 2=				
STM SEMANTISCH	.0237 Y	.0237 Y	20.230	21.188	19.458
STM NEUTRAAL			15.475	16.777	15.477
STM ACOUSTISCH			15.460	14.670	14.394
PRIMACY			15.934	15.966	15.595
REGENCY			20.493	20.341	20.229

MIDDLE - AGED	1= .1364 2=				
STM SEMANTISCH	.0037 Y	.0037 Y	17.770	19.235	16.318
STM NEUTRAAL			13.627	14.402	14.439
STM ACOUSTISCH			13.482	12.965	12.713
PRIMACY			14.583	15.983	15.744
REGENCY	.0406 Y		18.228	20.381	16.789
OVERALL		.0779 Y			

OLD - AGED	1= .0206 2=				
STM SEMANTISCH	(.0702 Y)	(.0702 Y)	13.002	12.286	15.420
STM NEUTRAAL			8.880	8.733	9.581
STM ACOUSTISCH			8.984	9.102	10.107
PRIMACY		.0527 Z	10.419	8.660	9.059
REGENCY	(.0471 Y)		14.599	13.662	17.545

1=ASSOC. IN
CORR.MATRIX
2=PARALL. OF
HYPERPLANES

P-VALUE Y FROM I,C2

P-VALUE Z FROM II,C2

CONTRAST I: C1 = Z-X
C2 = Y-X
CONTRAST II: C1 = Y-X
C2 = Z-X

Z = COMPLAMIN RETARD Y = NICOTINIC ACID X = PLACEBO	P-VALUE UNIVAR.	P-VALUE MULTIV.	CELLS: COVARIATE ADJUSTED MEANS		
			Z	Y	X
YOUNG - AGED MIDDLE - AGED	1= .0001 2=				
STM SEMANTISCH	.0009 Y	.0009 Y	19.179	20.270	18.331
STM NEUTRAAL			14.774	15.718	15.120
STM ACOUSTISCH			14.593	14.049	13.714
PRIMACY			15.389	15.910	15.716
REGENCY	.0813 Y		19.453	20.374	18.895
OVERALL		.0328 Y			

YOUNG - AGED MIDDLE - AGED OLD - AGED	1= .0001 2= .0310				
STM SEMANTISCH	.0357 Y	.0357 Y	17.769	18.598	17.425
STM NEUTRAAL			13.396	14.021	13.823
STM ACOUSTISCH			13.347	12.817	12.784
PRIMACY			14.140	14.153	14.173
REGENCY			18.360	18.956	18.459

1=ASSOC. IN
CORR.MATRIX
2=PARALL. OF
HYPERPLANES

P-VALUE Y FROM I,C2

P-VALUE Z FROM II,C2

CONTRAST I: C1 = Z-X
C2 = Y-X
CONTRAST II: C1 = Y-X
C2 = Z-X

Z = COMPLAMIN RETARD Y = NICOTINIC ACID X = PLACEBO	P-VALUE UNIVAR.	P-VALUE MULTIV.	CELLS: COVARIATE ADJUSTED MEANS		
			Z	Y	X
YOUNG - AGED	1= .0001 2= .0005				
RT - RECOGNITIE			778.73	761.73	816.62
STERNB.LETTERS 1	.0928 Y		779.34	766.92	895.24
STERNB.LETTERS 2	.0557 Y		866.47	774.24	948.74
ENKELVOUDIGE RT	.0561 Y	.0495 Y	283.69	268.30	326.33
OVERALL		.0881 Y			

MIDDLE - AGED	1= .9463 2=				
RT - RECOGNITIE			802.94	800.47	811.32
STERNB. LETTERS 1			798.06	818.19	783.13
STERNB. LETTERS 2			833.50	860.70	779.59
ENKELVOUDIGE RT			260.23	345.45	309.65

OLD - AGED	1= .1891 2=				
RT - RECOGNITIE	(.0299 Z)	(.0299 Z)	991.90	913.29	902.93
STERNB. LETTERS 1			1071.30	1068.70	962.27
STERNB. LETTERS 2			1078.05	1152.40	1015.10
ENKELVOUDIGE RT	.0750 Z	.0436 Z	300.05	339.64	399.05
OVERALL		.0590 Z			

1=ASSOC. IN
CORR.MATRIX
2=PARALL. OF
HYPERPLANES

P-VALUE Y FROM I,C2

P-VALUE Z FROM II,C2

CONTRAST I: C1 = Z-X

C2 = Y-X

CONTRAST II: C1 = Y-X

C2 = Z-X

Z = COMPLAMIN RETARD Y = NICOTINIC ACID X = PLACEBO	P-VALUE UNIVAR.	P-VALUE MULTIV.	CELLS: COVARIATE ADJUSTED MEANS		
			Z	Y	X
YOUNG - AGED MIDDLE - AGED	1= .0001 2=				
RT - RECOGNITIE	.0535 Y	.0535 Y	787.17	772.64	818.43
STERNB. LETTERS 1			787.65	786.59	847.85
STERNB. LETTERS 2			853.28	808.46	876.67
ENKELVOUDIGE RT			280.95	300.01	309.82

YOUNG - AGED MIDDLE - AGED OLD - AGED	1= .0001 2= .0109				
RT - RECOGNITIE	.0445 Z	.0449 Z	837.71	804.60	836.51
STERNB. LETTERS 1			860.15	850.52	870.02
STERNB. LETTERS 2			914.30	883.40	904.75
ENKELVOUDIGE RT			286.50	309.96	331.06

1=ASSOC. IN
CORR.MATRIX
2=PARALL. OF
HYPERPLANES

P-VALUE Y FROM I,C2

P-VALUE Z FROM II,C2

CONTRAST I: C1 = Z-X

C2 = Y-X

CONTRAST II: C1 = Y-X

C2 = Z-X

Z = COMPLAMIN RETARD Y = NICOTINIC ACID X = PLACEBO	P-VALUE UNIVAR.	P-VALUE MULTIV.	CELLS: COVARIATE ADJUSTED MEANS		
			Z	Y	X
YOUNG - AGED	1= .0001 2=				
STERNBERG 2			687.04	750.44	779.73
STERNBERG 4			796.47	858.25	861.46
STERNBERG 6			880.57	908.86	930.64
STERNBERG 8	.0452 Z		850.55	939.47	980.32
STERNBERG 10	.0665 Z		851.59	879.57	979.77

MIDDLE - AGED	1= .0001 2=				
STERNBERG 2			755.99	802.11	875.02
STERNBERG 4			840.63	924.56	925.36
STERNBERG 6			929.06	976.58	981.84
STERNBERG 8			963.07	1031.40	1028.10
STERNBERG 10			953.68	1072.80	1039.20

OLD - AGED	1= .0070 2=				
STERNBERG 2			1091.20	1020.60	1021.60
STERNBERG 4			1224.00	1159.40	1121.50
STERNBERG 6			1235.00	1082.90	1159.80
STERNBERG 8			1262.20	1186.00	1118.00
STERNBERG 10		.0418 Z	1101.50	1239.10	1225.40

1=ASSOC. IN
CORR.MATRIX
2=PARALL. OF
HYPERPLANES

P-VALUE Y FROM I,C2

P-VALUE Z FROM II,C2

CONTRAST I: C1 = Z-X

C2 = Y-X

CONTRAST II: C1 = Y-X

C2 = Z-X

Z = COMPLAMIN RETARD Y = NICOTINIC ACID X = PLACEBO	P-VALUE UNIVAR.	P-VALUE MULTIV.	CELLS: COVARIATE ADJUSTED MEANS		
			Z	Y	X
YOUNG - AGED MIDDLE - AGED	1= .0001 2=				
STERNBERG 2	.0531 Z	.0531 Z	725.52	773.71	812.27
STERNBERG 4	.0986 Z		813.92	890.78	879.47
STERNBERG 6			899.04	940.04	945.42
STERNBERG 8			906.39	979.93	983.98
STERNBERG 10			897.28	961.75	994.03

YOUNG - AGED MIDDLE - AGED OLD - AGED	1= .0001 2= .0527				
STERBERG 2			811.78	833.32	859.52
STERNBERG 4			914.32	956.05	932.96
STERNBERG 6			979.75	985.16	984.11
STERNBERG 8			991.54	1029.10	1013.10
STERNBERG 10	.0721 Z	.0876 Z	949.10	1028.30	1041.90

1=ASSOC. IN
CORR.MATRIX
2=PARALL. OF
HYPERPLANES

P-VALUE Y FROM I,C2

P-VALUE Z FROM II,C2

CONTRAST I: C1 = Z-X

C2 = Y-X

CONTRAST II: C1 = Y-X

C2 = Z-X

Z = COMPLAMIN RETARD Y = NICOTINIC ACID X = PLACEBO	P-VALUE UNIVAR.	P-VALUE MULTIV.	CELLS: COVARIATE ADJUSTED MEANS		
			Z	Y	X
YOUNG - AGED	1= .2361 2=				
PRIMACY			15.773	15.896	15.826
PAIRED ASSOCIATES			2.740	2.415	2.918
LTM - NIEUW MAT.			1.953	1.820	1.635
LTM - OUD MAT.			9.423	10.065	9.936

MIDDLE - AGED	1= .4472 2=				
PRIMACY			14.579	16.229	15.501
PAIRED ASSOCIATES			1.904	2.668	2.232
LTM - NIEUW MAT.			1.553	1.706	1.542
LTM - OUD MAT.			10.467	10.234	9.216

OLD - AGED	1= .3556 2=				
PRIMACY			10.302	8.838	8.998
PAIRED ASSOCIATES			0.766	0.742	0.536
LTM - NIEUW MAT.			0.996	0.979	1.021
LTM - OUD MAT.			10.243	8.720	8.648

1=ASSOC. IN
CORR.MATRIX
2=PARALL. OF
HYPERPLANES

P-VALUE Y FROM I,C2

P-VALUE Z FROM II,C2

CONTRAST I: C1 = Z-X
C2 = Y-X
CONTRAST II: C1 = Y-X
C2 = Z-X

Z = COMPLAMIN RETARD Y = NICOTINIC ACID X = PLACEBO	P-VALUE UNIVAR.	P-VALUE MULTIV.	CELLS: COVARIATE ADJUSTED MEANS		
			Z	Y	X
YOUNG - AGED MIDDLE - AGED	1= .0832 2=				
PRIMACY			15.435	15.925	15.656
PAIRED ASSOCIATES			2.509	2.460	2.583
LTM - NIEUW MAT.	.1089 Z	.0824 Z	1.882	1.686	1.598
LTM - OUD MAT.			10.066	9.974	9.632

YOUNG - AGED MIDDLE - AGED OLD - AGED	1= .0281 2= .0540				
PRIMACY			14.201	14.149	14.177
PAIRED ASSOCIATES			2.097	2.021	2.110
LTM - NIEUW MAT.		.1032 Z	1.675	1.512	1.463
LTM - OUD MAT.			10.075	9.727	9.369

1=ASSOC. IN
CORR.MATRIX
2=PARALL. OF
HYPERPLANES

P-VALUE Y FROM I,C2

P-VALUE Z FROM II,C2

CONTRAST I: C1 = Z-X
C2 = Y-X
CONTRAST II: C1 = Y-X
C2 = Z-X

Z = COMPLAMIN RETARD Y = NICOTINIC ACID X = PLACEBO	P-VALUE UNIVAR.		CELLS: COVARIATE ADJUSTED MEANS		
			Z	Y	X
YOUNG - AGED	1= 2=				
STERNBERG 2 - 4 - 6 INTERCEPT			608.93	670.07	700.73
STERNBERG 2 - 4 - 6 STEILHEID			39.69	42.85	43.46

MIDDLE - AGED	1= 2=				
STERNBERG 2 - 4 - 6 INTERCEPT	.0858 Z		684.67	757.26	810.77
STERNBERG 2 - 4 - 6 STEILHEID			35.26	34.72	27.10

OLD - AGED	1= 2=				
STERNBERG 2 - 4 - 6 INTERCEPT			1030.40	976.12	1022.50
STERNBERG 2 - 4 - 6 STEILHEID			38.38	22.95	24.49

1=ASSOC. IN
CORR.MATRIX
2=PARALL. OF
HYPERPLANES

P-VALUE Y FROM I,C2

P-VALUE Z FROM II,C2

CONTRAST I: C1 = Z-X
C2 = Y-X
CONTRAST II: C1 = Y-X
C2 = Z-X

Z = COMPLAMIN RETARD Y = NICOTINIC ACID X = PLACEBO	P-VALUE UNIVAR.	CELLS: COVARIATE ADJUSTED MEANS		
		Z	Y	X
YOUNG - AGED MIDDLE - AGED	1= 2=			
STERNBERG 2 - 4 - 6 INTERCEPT		680.80	705.73	720.36
STERNBERG 2 - 4 - 6 STEILHEID		35.95	39.00	43.14

YOUNG - AGED MIDDLE - AGED OLD - AGED	1= 2=			
STERNBERG 2 - 4 - 6 INTERCEPT		751.77	761.38	797.42
STERNBERG 2 - 4 - 6 STEILHEID		40.21	37.31	33.37

1=ASSOC. IN
CORR.MATRIX
2=PARALL. OF
HYPERPLANES

P-VALUE Y FROM I,C2

P-VALUE Z FROM II,C2

CONTRAST I: C1 = Z-X
C2 = Y-X
CONTRAST II: C1 = Y-X
C2 = Z-X

Z = COMPLAMIN RETARD
Y = NICOTINIC ACID
X = PLACEBO

P-VALUE
UNIVAR.

CELLS: COVARIATE ADJUSTED MEANS

Z Y X

YOUNG - AGED			
STERNBERG % FOUT JA	.0534 Y	6.78	5.42 9.64
STERNBERG % FOUT NEE		6.52	8.20 5.22

MIDDLE - AGED			
STERNBERG % FOUT JA	.0220 Z	3.21	5.74 9.23
STERNBERG % FOUT NEE		5.00	5.54 7.99

OLD - AGED			
STERNBERG % FOUT JA		13.13	10.83 16.67
STERNBERG % FOUT NEE		11.38	12.17 16.02

P-VALUE Y FROM I,C2

P-VALUE Z FROM II,C2

CONTRAST I: C1 = Z-X

C2 = Y-X

CONTRAST II: C1 = Y-X

C2 = Z-X

Z = COMPLAMIN RETARD Y = NICOTINIC ACID X = PLACEBO	P-VALUE UNIVAR.		CELLS: COVARIATE ADJUSTED MEANS		
			Z	Y	X
YOUNG - AGED MIDDLE - AGED					
STERNBERG % FOUT JA	.0238 Y		5.16	5.66	9.43
STERNBERG % FOUT NEE	.0095 Z		5.85	7.00	6.49

YOUNG - AGED MIDDLE - AGED OLD - AGED					
STERNBERG % FOUT JA	.0312 Y		7.17	7.30	10.71
STERNBERG % FOUT NEE	.0204 Z		7.32	8.40	8.69

P-VALUE Y FROM I,C2

P-VALUE Z FROM II,C2

CONTRAST I: C1 = Z-X
C2 = Y-X

CONTRAST II: C1 = Y-X
C2 = Z-X

STERNBERG PARADIGM

1. STIMULUS ENCODING :

SENSORY INPUT TIME, TIME TO TRANSFORM THE SENSORY INFORMATION INTO A FORM WHICH CAN BE OPERATED ON IN MEMORY. (STIMULUS DETECTABILITY, INTENSITY, QUALITY)

2. MEMORY SEARCH AND COMPARISON :

ENCODED STIMULUS REPRESENTATIONS ARE EVALUATED AS TO CLASS MEMBERSHIP, COGNITIVE INTERPRETATION OF THE STIMULUS.

(SIZE OF STIMULUS ENSEMBLE, NATURE OF TASK, INSTRUCTIONS)

3. RESPONSE DECISION :

DIFFERENT RESPONSES TO DIFFERENT STIMULI, PRIOR SEARCH
AND COMPARISON ARE EVALUATED, AND A DECISION TO MAKE A
PARTICULAR RESPONSE IS MADE.
(SPEED-ACCURACY INSTRUCTIONS, AND TYPES OF PERMISSABLE
RESPONSES)

4. RESPONSE SELECTION AND EVOCATION :

RESPONSE EVOCATION "PROGRAM" IS SELECTED AND EXECUTED,
TRANSLATION AND RESPONSE ORGANIZATION STAGE.
(RELATIVE FREQUENCY OF RESPONSE, NUMBER OF RESPONSE AL-
TERNATIVES, STIMULUS-RESPONSE COMPATIBILITY)

STIMULUS



STIMULUS	ENCODERING	1	HERKENBAARHEID	STIMULUS
1	1	1	1	1
2	2	2	2	2
3	3	3	3	3
4	4	4	4	4
5	5	5	5	5
6	6	6	6	6
7	7	7	7	7
8	8	8	8	8
9	9	9	9	9
10	10	10	10	10
11	11	11	11	11
12	12	12	12	12
13	13	13	13	13
14	14	14	14	14
15	15	15	15	15
16	16	16	16	16
17	17	17	17	17
18	18	18	18	18
19	19	19	19	19
20	20	20	20	20
21	21	21	21	21
22	22	22	22	22
23	23	23	23	23
24	24	24	24	24
25	25	25	25	25
26	26	26	26	26
27	27	27	27	27
28	28	28	28	28
29	29	29	29	29
30	30	30	30	30
31	31	31	31	31
32	32	32	32	32
33	33	33	33	33
34	34	34	34	34
35	35	35	35	35
36	36	36	36	36
37	37	37	37	37
38	38	38	38	38
39	39	39	39	39
40	40	40	40	40
41	41	41	41	41
42	42	42	42	42
43	43	43	43	43
44	44	44	44	44
45	45	45	45	45
46	46	46	46	46
47	47	47	47	47
48	48	48	48	48
49	49	49	49	49
50	50	50	50	50
51	51	51	51	51
52	52	52	52	52
53	53	53	53	53
54	54	54	54	54
55	55	55	55	55
56	56	56	56	56
57	57	57	57	57
58	58	58	58	58
59	59	59	59	59
60	60	60	60	60
61	61	61	61	61
62	62	62	62	62
63	63	63	63	63
64	64	64	64	64
65	65	65	65	65
66	66	66	66	66
67	67	67	67	67
68	68	68	68	68
69	69	69	69	69
70	70	70	70	70
71	71	71	71	71
72	72	72	72	72
73	73	73	73	73
74	74	74	74	74
75	75	75	75	75
76	76	76	76	76
77	77	77	77	77
78	78	78	78	78
79	79	79	79	79
80	80	80	80	80
81	81	81	81	81
82	82	82	82	82
83	83	83	83	83
84	84	84	84	84
85	85	85	85	85
86	86	86	86	86
87	87	87		

SERIELE VERGELIJKING 2 GROOTTE VAN POSITIEVE SET

BINAIRE DECISIE	3	SOORT	RESPONS :	POS.	-	NEG.
-----------------	---	-------	-----------	------	---	------

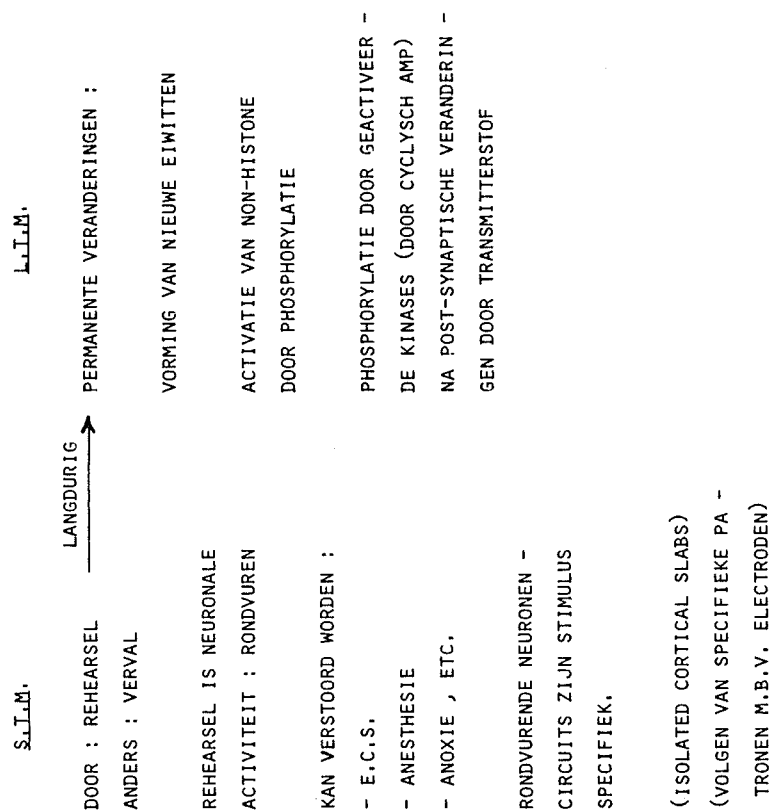
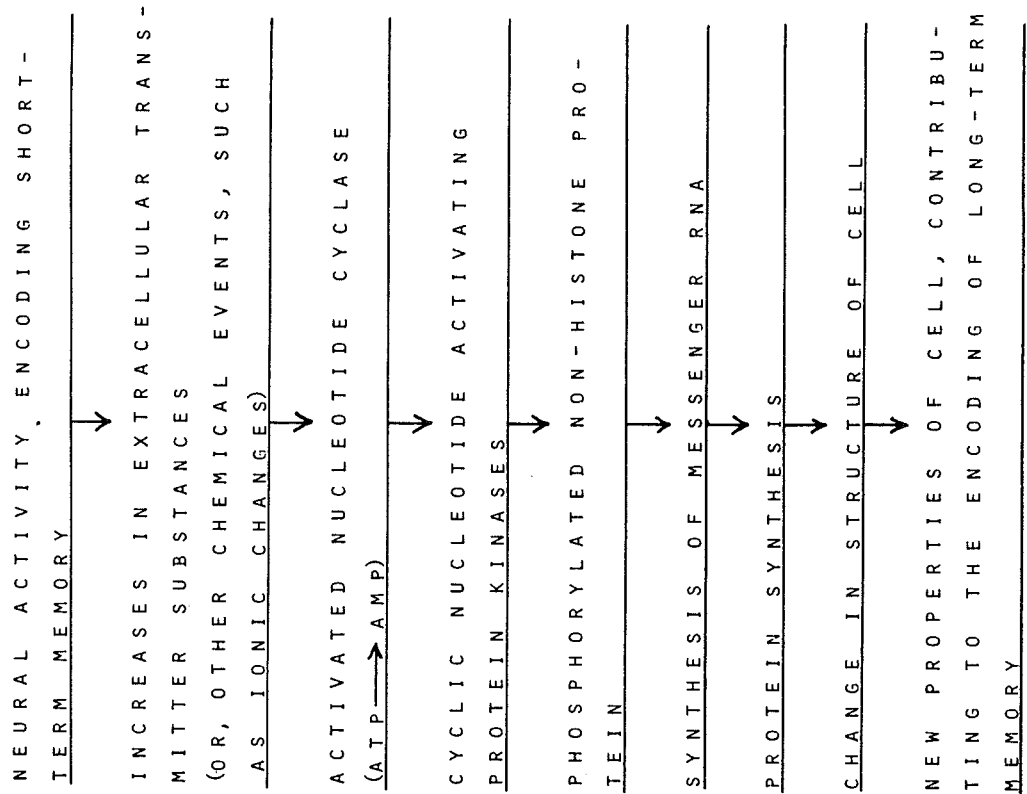
4 RELatieve FREQUENTIE VAN
DECODERING EN
RESPONS INZET
HET RESPONS TYPE

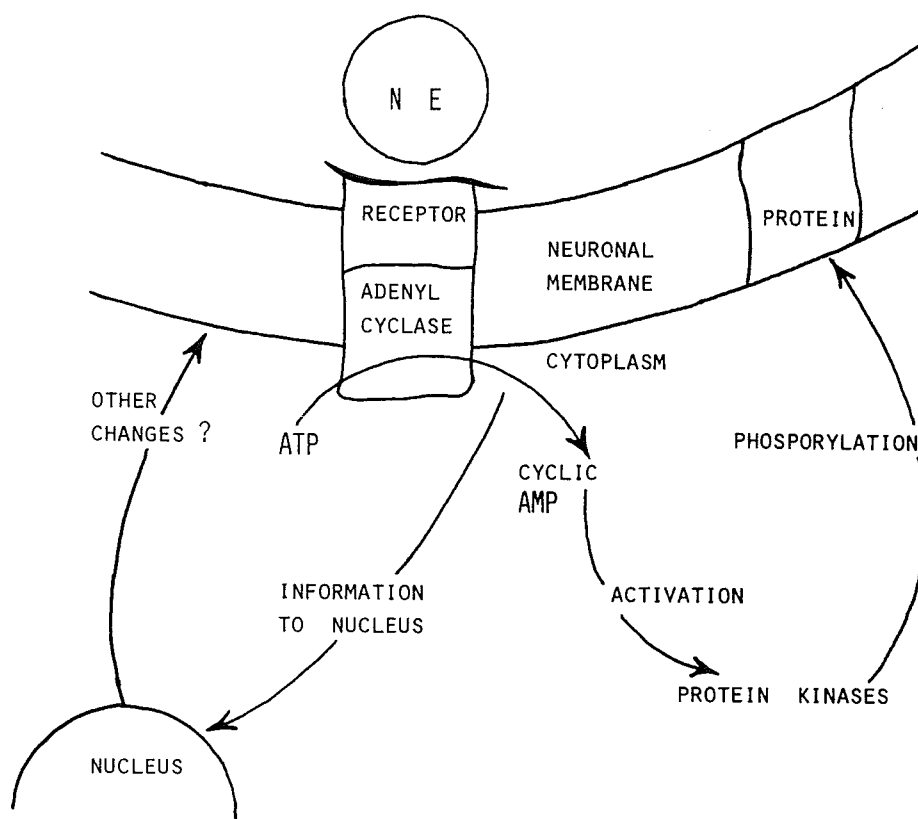


RESPONS

ZERO INTERCEPT = 1 + 3 + 4 + ENKELVOUDIGE REAKTIE TIJD

= GEMIDDELDE REAKTIETIJD MINUS ZOEKTIJD





MODEL OF A POSTSYNAPTIC MEMBRANE CONTAINING RECEPTORS THAT ACTIVATE ADENYL CYCLASE.